

SHP2 调节剂在肿瘤免疫治疗中的研究进展

杨欣语^{1,2}, 尚佳文¹, 于海云¹, 宋宜辉^{1,2*}, 余斌^{1,2*}

(1. 郑州大学药学院药物研究院, 河南 郑州 450001; 2. 药物关键制备技术教育部重点实验室, 河南 郑州 450001)

摘要: Src 同源酪氨酸磷酸酶 2 (Src homology phosphotyrosyl phosphatase 2, SHP2) 是由 *PTPN11* 编码的蛋白酪氨酸磷酸酶, 可催化蛋白酪氨酸位点的去磷酸化。作为汇聚节点, SHP2 介导鼠肉瘤 (rat sarcoma, RAS)-快速加速纤维肉瘤 (rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF)-丝裂原活化细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)-细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine kinase, AKT)、Janus 激酶 (janus kinase, JAK)-信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 和程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 等多个信号通路, 不仅可调控肿瘤细胞的生长增殖, 还可通过影响肿瘤微环境介导肿瘤细胞的免疫逃逸, 在肿瘤免疫调控中发挥双重生物学功能, 是一种很有前景的肿瘤免疫治疗靶点。截止目前, 已有多种 SHP2 变构抑制剂开展了单一或联合用药策略的肿瘤免疫治疗临床研究, 此外 SHP2 激活剂也在肿瘤免疫调控领域呈现出治疗潜力。本文综述了 SHP2 在肿瘤细胞和免疫细胞中的双重肿瘤免疫调控功能, 概述了目前 SHP2 调节剂在肿瘤免疫治疗领域的最新研究进展, 并对该领域的研究挑战和应用前景进行了讨论和展望, 旨在开拓 SHP2 调节剂在肿瘤免疫治疗领域的新视野。

关键词: 蛋白质磷酸化; 蛋白酪氨酸磷酸酶; SHP2; 肿瘤免疫调控; SHP2 调节剂

中图分类号: R915 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)08-2226-13

Advances of SHP2 modulators in the cancer immunotherapy

YANG Xin-yu^{1,2}, SHANG Jia-wen¹, YU Hai-yun¹, SONG Yi-hui^{1,2*}, YU Bin^{1,2*}

(1. School and Institute of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China;

2. Key Laboratory of Advanced Drug Preparation Technologies, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: Src homology phosphotyrosyl phosphatase 2 (SHP2) is a protein tyrosine phosphatase encoded by *PTPN11*, which catalyzes the dephosphorylation of protein tyrosine. As a convergence node, SHP2 mediates multiple signaling pathways such as rat sarcoma (RAS)-rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF)-mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (MEK)-extracellular regulated protein kinases (ERK), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-serine/threonine kinase (AKT), janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT) and programmed death-1 (PD-1)/programmed cell death-ligand 1 (PD-L1). It can not only regulate the growth and proliferation of tumor cells, but also mediate the immune escape of tumor cells by influencing the tumor microenvironment. Given its dual biological functions in tumor immune regulation, SHP2 is a promising target for cancer immunotherapy. To date, several SHP2 allosteric inhibitors have been advanced into clinical trials for tumor immunotherapy with single or combination therapeutic strategies. Additionally, SHP2 activators also showed therapeutic potential in the field of tumor immune modulation. In this paper, we reviewed the dual function

收稿日期: 2023-05-13; 修回日期: 2023-06-29.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31900875); 河南省优势学科培育联合基金 (22610013); 教育部“春晖计划”合作科研项目 (HZKY20220280); 郑州大学大学生创新创业训练计划项目 (2023CXCY711).

*通讯作者 Tel: 86-371-67781908, E-mail: songyihui@zzu.edu.cn; yubin@zzu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0628

of SHP2 in both tumor and immune cells. Besides, the challenges and prospects of SHP2 modulators in cancer immunotherapy were also briefly discussed, aiming to explore new horizon of SHP2 modulators for tumor immunotherapy.

Key words: protein phosphorylation; protein tyrosine phosphatase; SHP2; tumor immune modulation; SHP2 modulator

蛋白质磷酸化是一种由蛋白激酶和蛋白磷酸酶协同调控的可逆、动态的翻译后修饰过程,在细胞增殖、侵袭、分化、代谢和耐药等生物学过程中发挥着重要的作用^[1]。SHP2 (Src homology phosphotyrosyl phosphatase 2, SHP2) 是一种由原癌基因 *PTPN11* 编码,在细胞质中广泛存在的非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase, PTPs)^[2,3]。SHP2 主要由四个部分组成,包括两个 Src 同源 2 (Src homology 2, SH2) 结构域 (N-SH2 和 C-SH2)、一个高度保守的 PTP 催化结构域和含有磷酸化位点的 C 端尾部^[4,5]。

SHP2 是鼠肉瘤 (rat sarcoma, RAS)-快速加速纤维肉瘤 (rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF)-丝裂原活化细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)-细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine kinase, AKT)、Janus 激酶 (janus kinase, JAK)-信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 和程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 等多个信号通路中的关键调控因子,其失调一方面可直接促进肿瘤细胞的生长和增殖,另一方面可通过改变肿瘤微环境而调控抗肿瘤免疫^[6]。目前 SHP2 与免疫相关的作用机制有:① 在 T 细胞中, SHP2 可通过与免疫抑制受体 PD-1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、B 和 T 淋巴细胞衰减因子 (B and T lymphocyte attenuator, BTLA)、T 细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM) 结构域蛋白 (T cell immune receptor with immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)、T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 和分化决定簇 28 (cluster of differentiation 28, CD28) 相互作用而抑制 T 细胞的活化,降低抗肿瘤免疫能力,进而发挥免疫抑制作用^[7-11];② 在巨噬细胞中, SHP2 通过与集落刺激因子 1 (colony stimulating factor 1, CSF-1)/集落刺激因子 1 受体 (colony stimulating factor 1 receptor, CSF-1R)、

分化决定簇 47 (cluster of differentiation 47, CD47)/信号调节蛋白 α (signal regulatory protein α , SIRP α)、分化决定簇 24 (cluster of differentiation 24, CD24)/唾液酸结合 Ig 样凝集素 10 (sialic acid binding ig like lectin 10, siglec-10)、白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10)/白细胞介素 10 受体 (interleukin-10 receptor, IL-10R)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)/肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 相互作用促进巨噬细胞的增殖和 M2 型巨噬细胞的极化,削弱巨噬细胞的吞噬作用,介导肿瘤细胞免疫逃逸^[12-16];③ 除 T 细胞和巨噬细胞外, SHP2 对 B 细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 和树突状细胞 (dendritic cell, DC) 等免疫细胞的作用仍有待进一步研究^[16]。

SHP2 失调可导致其介导信号通路的异常活化,在多数恶性疾病如幼年型粒单核细胞白血病 (juvenile myelomonocytic leukemias, JMML)、努南氏综合征 (Noonan syndrome, NS)、LEOPARD 综合征 (LEOPARD syndrome, LS)、骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS)、前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-precursor acute lymphoblastic leukemias, B-ALL) 和急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemias, AML) 等血液瘤和发育障碍疾病,以及乳腺癌、宫颈癌、非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)、原发性肝癌和食管鳞状细胞癌等实体瘤的发生发展中扮演着重要角色,是肿瘤靶向治疗的一个重要药物作用靶标^[4,17]。目前报道的 SHP2 靶向药物主要包括抑制剂、激活剂、靶向蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 抑制剂和基于蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis targeting chimera, PROTAC) 的降解剂四大类,可通过抑制肿瘤生长或调节肿瘤微环境而发挥抗肿瘤作用^[18]。值得一提的是,包括 TNO155、RMC-4550、RMC-4630、ERAS-601、JAB-3068、JAB-3312、BBP398、HBI-2376、ICP-189、GDC-1971 和 BR790 在内的多种 SHP2 变构抑制剂已作为单一或联合抗肿瘤免疫治疗方案进入临床研究^[19-26]。此外,激活剂如 trichomide A 和 fusaraside 也在肿瘤免疫治疗中表现出显著的应用潜力^[27,28]。

针对 SHP2 调节剂在肿瘤免疫治疗领域的最新研究进展, 本文系统综述了 SHP2 在肿瘤免疫调节中的双重生生物学功能, 强调了其在不同免疫细胞中的调节机制, 并全面总结了靶向 SHP2 的抑制剂和激活剂在肿瘤免疫治疗中的研究进展。此外, 本文还对 SHP2 调节剂在肿瘤免疫治疗中的应用前景和挑战进行了展望, 旨在为 SHP2 调节剂在肿瘤免疫调控中的应用提供一个全景图。

1 SHP2 在肿瘤免疫调控中的双重生生物学功能

1.1 SHP2 在肿瘤细胞中的“双刃剑”作用

在细胞因子或生长因子等细胞外信号的刺激下, SHP2 可以通过与生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, Grb2)/鸟苷酸交换因子非七激酶子 (son of sevenless, SOS)、Grb2 相关结合蛋白 1 (Grb2 associated binder-1, Gab1)、RasGTP 酶激活蛋白 (Ras GTPase-activating protein, RasGAP) 以及 Sprouty (Spry) 蛋白等相互作用参与 RAS-RAF-MEK-ERK、PI3K-AKT-雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和 JAK-STAT 通路的调控, 介导细胞生长、增殖、分化和迁移等生物学效应^[29-31]。研究表明 SHP2 既可以作为致癌因子, 也可以作为抑癌因子参与调控肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭和转移, 与肿瘤的发生发展和预后密切相关 (图 1)^[4]。通常, *PTPN11* 突变与血液系统恶性肿瘤和发育障碍疾病的高频率发生相关, 包括 35% 的幼年型粒细胞白血病, 50% 的努南氏综合征, 80% 的 LEOPARD 综合征, 10% 的骨髓增生异常综合征, 7% 的前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病和 5% 的急性髓细胞白血病^[32-35]。此外, 通过与鼠类肉瘤病毒癌基因 (kirsten rat sarcoma virus, KRAS) 和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 等其他上游信号因子突变的协同作用, SHP2 过表达或突变也参与了乳腺癌、肺癌、肝癌、胃癌、喉癌、口腔癌等实体瘤的发生发展^[4]。在不同生物学背景下, SHP2 基于底物特异性的“双刃剑”功能显著增加了其在不同疾病中的功能复杂性^[4]。

SHP2 在多数肿瘤中发挥致癌作用^[36-38]。如在肺癌组织中, SHP2 的表达明显高于周围正常肺组织。SHP2 可能通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号转导而促进肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[36]。在乳腺癌中, SHP2 主要通过 PI3K-AKT-糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β) 信号通路调节细胞周期蛋白 D1 的稳定性来促进乳腺癌细胞的增殖^[37]。在前列腺癌中, SHP2 可正性调节 P2Y 嘌呤受体介导的 ERK 的活化, 促进肿瘤细胞的体外侵袭能力^[38]。在一些肿瘤中,

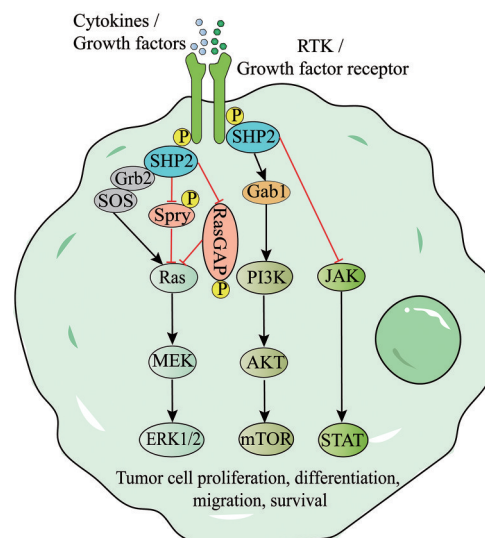


Figure 1 The "double-edged" roles of SHP2 in tumor cells. Black arrow: Promotion; Red line: Inhibition

SHP2 也可发挥一定的抑癌作用, 抑制 STAT3 信号通路激活可能是 SHP2 发挥抑癌作用的重要分子机制^[39]。如 SHP2 在肺腺癌细胞 A549 中发挥抑癌作用, 抑制 SHP2 的活性不仅可促进肺腺癌细胞的增殖, 而且可导致 A549 细胞对顺铂的耐药性, 抑制细胞凋亡^[40]。此外, SHP2 在肿瘤发生发展中的双重作用还体现在同种肿瘤发生发展的不同阶段, 其作用的差异取决于细胞的异质性及 SHP2 参与调控信号通路的不同。研究发现抑制 SHP2 在肝癌发生的早期阶段发挥抑制作用, 而在疾病后期发挥促进作用^[41]。在肝癌中, SHP2 发挥促癌还是抑癌作用一直存在争议, 具体病理原因仍有待进一步探究。

1.2 SHP2 在免疫细胞中的调控作用

SHP2 不仅可调控肿瘤细胞的生长增殖, 而且可参与多种免疫细胞介导的肿瘤免疫调控信号通路, 共同介导肿瘤的发生发展^[29]。目前对 SHP2 在 T 淋巴细胞和巨噬细胞中的研究较全面, 但对其在 B 淋巴细胞、NK 细胞、DC 细胞等抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 中的研究却鲜有报道^[16]。

在 T 细胞中, PD-1 可通过尾部的 ITIM 以及免疫受体酪氨酸开关基序 (immunoreceptor tyrosine based switch motif, ITSM) 与 SHP2 的两个 SH2 结构域结合招募 SHP2^[42,43]。SHP2 被募集后可促进 zeta 相关蛋白 70 (70-kDa zeta-associated protein, ZAP70) 和 CD28 的去磷酸化, 抑制 RAS-ERK、PI3K-AKT 和蛋白激酶 C- θ (protein kinase C- θ , PKC- θ) 信号转导, 进而削弱转录因子如激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1)、活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cell, NFAT)、mTOR

和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的活化^[16,44]。此外, SHP2 还可特异性地去磷酸化 PD-1 下游因子白细胞介素 2 诱导型 T 细胞激酶 (interleukin 2-inducible T-cell kinase, ITK), 抑制 T 细胞的活化^[45]。除 PD-1 信号通路外, SHP2 还可参与其他免疫检查点途径来调控 T 细胞的活化^[16]。如 CTLA-4 尾部酪氨酸-缬氨酸-赖氨酸-甲硫氨酸 (Tyr-Val-Lys-Met, YVKM) 基序的磷酸化可以募集 SHP2, 导致 CD28 的去磷酸化并抑制 CD28 信号转导, 从而负调控 T 细胞介导的免疫调控^[46]。BTLA 和 TIGIT 也可通过 ITIM 基序募集 SHP2 进而抑制 T 细胞的活性, 但其具体机制仍需进一步研究 (图 2)^[16]。通过分析头颈部鳞状细胞癌患者的肿瘤浸润淋巴细胞和外周血淋巴细胞发现, PD-1 可通过募集激活 SHP2 而抑制 PD-1-SHP2-STAT1-T 盒子转录因子 (T-box expressed in T cell, T-bet) 信号轴介导的辅助性 T 细胞 1 (T help cell 1, Th1) 免疫反应, 并抑制 Th1 细胞因子干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)、TNF- α 和 IL-2 的产生而抑制 T 细胞的活化, 调控肿瘤微环境^[16,47]。

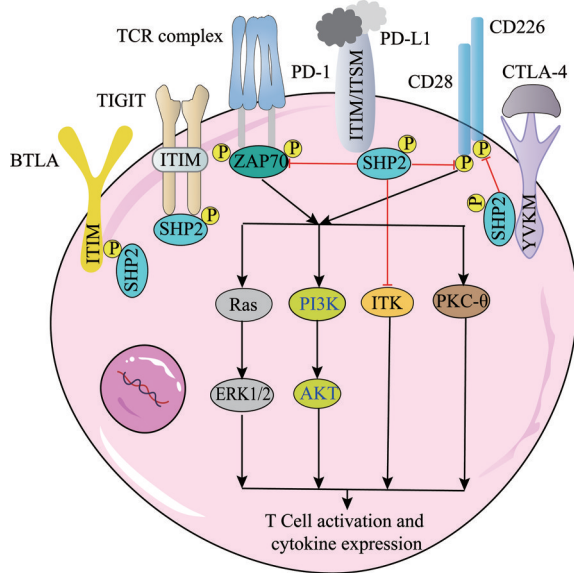


Figure 2 Signal regulation of SHP2 in T cells. Black arrow: Promotion; Red line: Inhibition

在巨噬细胞中, CSF-1 的刺激可诱导 SHP2 与 CSF-1R/Grb2/Gab2 复合物的结合, 激活 RAS-ERK 信号通路, 促进肿瘤细胞的存活、增殖和迁移^[48]。CD47/SIRP α 途径也是调控巨噬细胞的重要通路。SIRP α 的胞外 NH₂ 末端可与 CD47 结合, 导致 ITIMs 上的酪氨酸磷酸化, 进而募集 SHP2, 抑制巨噬细胞介导的吞噬作用^[49,50]。Siglec-10 与 CD24 结合后其 ITIM 可以募集并激活 SHP2, 阻断巨噬细胞吞噬所需的细胞骨架重排, 触发抑制性信号转导级联反应, 抑制巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬

作用, 进而介导肿瘤免疫逃逸 (图 3)^[49]。此外, SHP2 对巨噬细胞的负调节作用已在多种癌症如胰腺导管腺癌和黑色素瘤等中被证实。在胰腺导管腺癌小鼠模型中, 抑制髓样生长因子受体 CSF-1R 的信号传导可在功能上重新编程巨噬细胞, 增强抗原呈递并产生有效的抗肿瘤 T 细胞反应^[51]。在黑色素瘤中, 髓系 SHP2 可通过抑制巨噬细胞/趋化因子 CXC 配体 9 (C-X-C motif chemokine ligand 9, CXCL9)/T 细胞/IFN- γ 反馈回路而抑制 T 细胞介导的抗肿瘤免疫, 暗示靶向巨噬细胞 SHP2 可能有助于构建 Th1 型肿瘤免疫微环境^[52]。

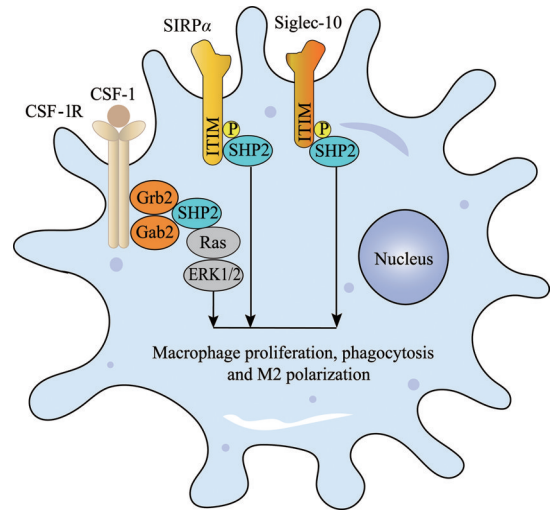


Figure 3 Signal regulation of SHP2 in macrophages. Black arrow: Promotion

在 B 细胞中, SHP2 通过双重作用调控肿瘤免疫反应。一方面, SHP2 可发挥正调节作用, SHP2 活化与 IL-6 诱导的 B 细胞增殖密切相关^[53]。另一方面, SHP2 可作为负调节因子。B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 与携带 ITIM 的抑制受体 PD-1 结合后, SHP2 被募集到 PD-1 中, 诱导 BCR 的关键信号元件如免疫球蛋白 β (immunoglobulin β , Ig β)、脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, Syk) 和磷脂酶 C γ (phospholipase C γ , PLC γ) 的去磷酸化^[54]。同样当 B 细胞受体与 Fc γ 受体 IIb (Fc γ receptor IIb, Fc γ RIIb) 结合后, 将募集 SHP2 并使衔接蛋白 Gab1 去磷酸化, 干扰 PI3K 的活化, 进而抑制 B 细胞的活化与存活, 调控肿瘤免疫反应 (图 4)^[55]。

在 NK 细胞中, NK 细胞表面的一些抑制受体也可通过 ITIM 基序募集和激活 SHP2, SHP2 可通过去磷酸化杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (killer cell ig-like receptor, KIR)、Syk、Zap70 等分子进而抑制 NK 细胞的活化 (图 5)^[56]。SHP2 敲除的 NK 细胞对肿瘤靶细胞具有更强的细胞溶解活性和 IFN- γ 产生能力^[57]。然而使用敲除 SHP2 的 NK 细胞系小鼠模型研究证明: NK 细胞的发育

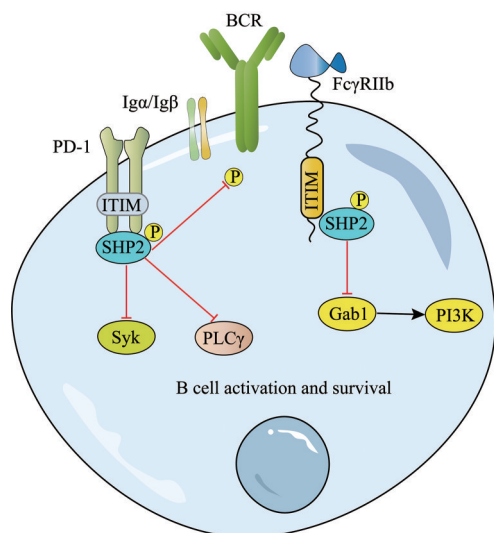


Figure 4 Signal regulation of SHP2 in B cells. Black arrow: Promotion; Red line: Inhibition

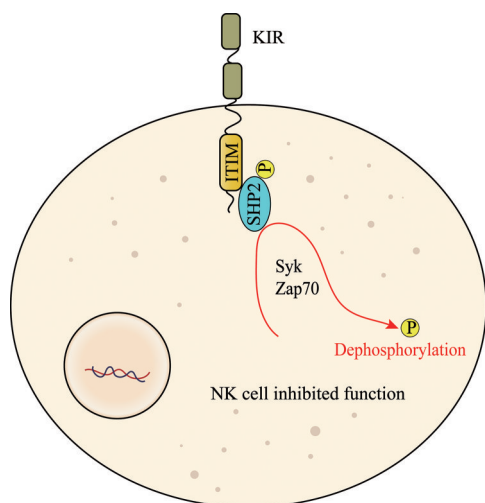


Figure 5 Signal regulation of SHP2 in NK cells

和响应能力在很大程度上不受 SHP2 影响^[58]。因此 SHP2 在 NK 细胞中的具体调控机制仍存在较大争议。

除上述细胞外, SHP2 也参与其他免疫细胞如 DC 细胞的肿瘤免疫调控。研究表明 SHP2 敲除可抑制骨髓源树突状细胞 (bone marrow-derived dendritic cells, BMDC) 的迁移, 树突状细胞迁移到淋巴结对于适应性免疫反应的启动和发展至关重要。此外, 脂多糖刺激 SHP2 缺失的 BMDC 后, 将增加 Rho 型鸟嘌呤核苷酸交换因子 (Rho-specific guanine nucleotide exchange factor, p115RhoGEF) 的磷酸化并增强三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 的活性。Rho-GTP 活性的增加促进了肌球蛋白轻链 (myosin light chain, MLC)、丝切蛋白 (cofilin, CFL) 和富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2 (proline-rich tyrosine kinase 2, Pyk2) 的磷酸化, 抑制 DC

细胞的迁移^[59]。但 SHP2 在其他免疫细胞如粒细胞、髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 和肥大细胞中的报道较少, 仍有待进一步研究。

2 SHP2 调节剂在肿瘤免疫调控中的研究进展

靶向 SHP2 的药物研发策略包括抑制剂、激活剂、PPI 抑制剂和 PROTAC 降解剂, 其中 SHP2 抑制剂是目前靶向 SHP2 的抗肿瘤药物研发领域的研究热点^[60]。本部分系统总结了 SHP2 调节剂的单药和联合治疗在肿瘤免疫调控领域的研究进展, 期望为 SHP2 调节剂在肿瘤免疫领域的应用奠定基础。

2.1 SHP2 调节剂单用治疗的抗肿瘤免疫调节

SHP2 调节剂单用不仅可以通过调控下游信号通路直接抑制肿瘤的生长增殖, 而且还可以通过改善免疫微环境间接发挥肿瘤抑制作用^[4]。按照结合模式, 目前用于肿瘤免疫领域的 SHP2 抑制剂可分为正构抑制剂和变构抑制剂。其中正构抑制剂主要有 PHPS1, 变构抑制剂包括 SHP099、RMC-4550、RMC-4630、TNO155、JAB-3068、JAB-3312、BBP398、HBI-2376 和 ICP-189^[19-21,23,24,61,62]。此外, SHP2 激活剂 trichomide A 和 fusaruside 也表现出抗肿瘤免疫功能^[27,28] (表 1)。

2.1.1 PHPS1 苯肼基吡唑啉酮磺酸盐 1 (phenylhydrazonopyrazolone sulfonate 1, PHPS1) 是一种特异性的 SHP2 正构抑制剂 ($IC_{50} = 1\ 380\ \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 可通过与 SHP2 的 PTP 活性中心结合抑制酪氨酸磷酸酶的磷酸化, 阻断 SHP2 下游 RAS-MAPK 信号通路, 发挥抗肿瘤作用。除此之外, PHPS1 也可以调控免疫微环境而发挥肿瘤免疫调节作用^[63]。SHP2 是嗜酸性粒细胞分化的关键调节因子, 可促进嗜酸性粒细胞的形成, 而嗜酸性粒细胞可以浸润气道和肺组织, 从而引起过敏性哮喘。PHPS1 可以抑制 SHP2, 阻断嗜酸性粒细胞的分化, 减轻过敏性气道炎症^[64]。此外, PHPS1 可抑制 IL-8 的高表达, 从而缓解吸烟诱导的各种炎症反应^[65]。PHPS1 还可以使巨噬细胞向 M2 极化增多, 而向 M1 极化减少, 减轻不可分型流感嗜血杆菌 (nontypeable haemophilus influenzae, NTHi) 感染期间的肺部炎症^[61,66]。然而, 由于 PTP 催化位点的正电荷环境以及 PTP 催化域氨基酸序列的高度保守性, SHP2 正构抑制剂的临床应用面临着缺乏选择性、生物利用性差等挑战^[67]。

2.1.2 SHP099 SHP099 是由 Novartis 公司报道的首个高潜能、高选择性、可口服利用的小分子 SHP2 变构抑制剂 ($IC_{50} = 70\ \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[68]。SHP099 可通过将 SHP2 稳定在自抑制构象而抑制 SHP2 的活性, 干扰 RAS-ERK 信号转导, 发挥抗肿瘤细胞增殖作用^[69]。SHP099 还可以抑制不同酪氨酸激酶下游 ERK 的再激活, 减弱间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK)

Table 1 Anti-tumor immune modulation with SHP2 modulators alone

Drug name	Chemical structure	IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	Mechanism	Indication	Clinical status
PHPS1		1 380	It alleviates the pulmonary inflammatory response by modulating immune cells	Pulmonary inflammation	Preclinical
SHP099		70	It promotes cytokine/granule production by cytotoxic T cells to exert tumor immunomodulatory effects	Colon cancer	Preclinical
RMC-4550		0.58	It directly impacts the survival and function of suppressive monocytic immune cells	Colon cancer	Preclinical
RMC-4630	/	/	It increases T cell infiltration, selectively depletes M2 type macrophages	Non-small cell lung cancer	Phase II
TNO155		11	It can inhibit immune-suppressive macrophages	Ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer, colon cancer	Phase I/II
JAB-3068		/	It can block the PD-1 pathway of T cells, enhance the ability of CD8 ⁺ T cells, and inhibit TAM function	Advanced or metastatic solid tumors	Phase II
JAB-3312	/	/			Phase I/II
BBP398		16	It can inhibit tumor growth by blocking RAS-ERK signaling and can be combined with PD-1 antibodies	Advanced solid tumors with a KRAS mutation	Phase I
HBI-2376		/	It can inhibit tumor growth by inducing the activity of immune infiltrating cells	Solid tumors with KRAS or EGFR mutations	Phase I
ICP-189	/	/	It can restore Th1 immune function and activate T cells, thereby triggering the immune response	Solid tumors such as lung cancer, head and neck cancer and gastrointestinal cancer	Phase I
Trichomide A		/	It can effectively inhibit the proliferation of activated T cells and the production of pro-inflammatory cytokines	Immune-related skin diseases	Preclinical
Fusaruside		/	It can inhibit STAT1/T-bet signaling and rebuild the balance of STAT1 and STAT3 signaling	Colitis, hepatitis	Preclinical

或 MEK 抑制剂的耐药性, 发挥协同抗肿瘤效果^[70,71]。此外, SHP099 也可增强抗肿瘤免疫, 主要表现为分化决定簇 8 (cluster of differentiation 8, CD8⁺) IFN- γ

T 细胞比例升高, 细胞毒性 T 细胞相关基因颗粒酶 B (granzyme B, GZMB) 和穿孔素 (perforin, PF) 表达上调, 从而降低肿瘤的大小、数量以及在体内的活跃程

度^[62]。以上研究表明了 SHP099 在肿瘤免疫治疗领域的应用潜力,但 SHP099 仍存在光毒性和心脏毒性的风险,限制了临床应用的开展^[67,69]。

2.1.3 RMC-4550 RMC-4550是由Revolution Medicine公司以 SHP099 为先导化合物合成的一种高潜能、高选择性的 SHP2 变构抑制剂 ($IC_{50} = 0.58 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[72]。与 SHP099 类似, RMC-4550 也通过稳定 SHP2 的自抑制构象,阻断 RAS-ERK 信号传导,从而发挥抑癌作用^[73]。RMC-4550 还可以调节免疫微环境,使 $CD8^+$ T 细胞浸润,抑制 CSF-1 受体信号转导,进一步选择性消耗 M2 型巨噬细胞,通过 $CD8^+$ T 细胞或 $IFN-\gamma$ 机制增加 M1 型巨噬细胞数量,激活体内的肿瘤免疫应答^[74]。值得注意的是,研究表明 RMC-4550 在携带鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF) 3 类突变、致癌 RAS 突变及神经纤维瘤病 1 型 (neurofibromatosis type 1, NF1) 功能缺失突变的人类癌症模型中均发挥着有效的抗肿瘤作用^[73]。

2.1.4 RMC-4630 RMC-4630是由Revolution Medicine公司开发的一种 RMC-4550 衍生物,是一种具有强效性和选择性的口服 SHP2 变构抑制剂^[60]。与 RMC-4550 作用相似, RMC-4630 可抑制 RAS 信号传导,增加 T 细胞浸润,选择性消耗 M2 型巨噬细胞,从而发挥肿瘤免疫效应。RMC-4630 处理后可减少血液中单核细胞和单核样髓系抑制性细胞,表明 RMC-4630 在先天和适应性抗肿瘤免疫治疗方面存在一定的潜力^[20]。此外, RMC-4630 单药使用在晚期复发或难治性实体瘤、非小细胞肺癌和子宫癌等患者中均显示出抗肿瘤活性^[75]。

2.1.5 TNO155 TNO155是由Novartis公司在 SHP099 基础上优化获得的首个进入临床研究的高活性、高选择性且可口服利用的 SHP2 变构抑制剂 ($IC_{50} = 11 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[18]。SHP2 与 TNO155 的共晶结构 (PDB 号: 7JVM) 显示: TNO155 通过与 SHP2 的 C-SH2/PTP 结构域界面的隧道口袋处结合,将 SHP2 锁定在自抑制的闭合构象中,使其不能发挥去磷酸化作用^[4]。TNO155 不仅可阻断由受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 介导的 RAS-MAPK 下游信号传导以及反馈途径的激活,也可调控肿瘤微环境增强抗肿瘤免疫。TNO155 可以有效阻断分化决定簇 14 (cluster of differentiation 14, $CD14^+$) 单核细胞的增殖,增强细胞毒性 T 细胞的功能,解除对巨噬细胞的免疫抑制作用,增强 PD-1 阻断剂的疗效^[19,76]。在 BRAF 突变结直肠癌中, TNO155 可以增强其对 BRAF 和 MEK 抑制剂的敏感性,提高药物疗效。此外, TNO155 也可以增强 KRAS^{G12C} 抑制剂对 KRAS^{G12C} 肺癌和结直肠癌的疗效^[76]。

2.1.6 JAB-3068 和 JAB-3312 JAB-3068 和 JAB-3312

分别是由 Jacobio 公司开发的第一代和第二代具有高选择性的 SHP2 变构抑制剂,可以通过抑制 SHP2 介导的 RTK-MAPK 信号通路,抑制肿瘤细胞的生长和增殖^[4]。除此之外, JAB-3068 也可以阻断 T 细胞的 PD-1 通路,增强 $CD8^+$ T 细胞的杀伤功能,并可以通过抑制肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 的功能调控肿瘤免疫微环境,增强肿瘤免疫治疗的功效^[21]。JAB-3312 则可以通过抑制 SHP2 进而阻断 T 细胞的 PD-1 通路和肿瘤细胞的 KRAS 通路,具有肿瘤免疫和肿瘤靶向双重作用^[21]。JAB-3068 主要用于治疗食管癌、头颈癌等转移性实体瘤, JAB-3312 用于治疗结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌等各种实体瘤^[4]。2019 年, JAB-3068 和 JAB-3312 被美国食品药品监督管理局认定为治疗食道癌的孤儿药。不同的是 JAB-3068 主要用于单药疗法,而 JAB-3312 倾向于联合用药。值得注意的是,有研究指出 JAB-3312 与 JAB-21822 联合使用可以克服 KRAS^{G12C} 抑制剂的适应性耐药,为 KRAS^{G12C} 抑制剂耐药患者提供了潜在的治疗希望^[77]。

2.1.7 BBP398 BBP398 是由 BridgeBio Pharma 开发的一种高选择性、高潜能、可口服利用的小分子 SHP2 变构抑制剂 ($IC_{50} = 16 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[17]。BBP398 不仅可以作为单一药物发挥作用,还可以与其他 MAPK 信号通路抑制剂联合使用,发挥协同抑制肿瘤生长的功能^[78]。目前 BBP398 与 PD-1 抗体联用在肿瘤免疫领域的应用已被报道,但 BBP398 单药是否具备抗肿瘤免疫功能仍有待研究^[79]。

2.1.8 HBI-2376 作为一种口服生物可利用的选择性 SHP2 变构抑制剂, HBI-2376 目前正用于开展针对含 KRAS 或 EGFR 突变的实体瘤如非小细胞肺癌和结肠癌患者的临床研究。除了调控肿瘤细胞生长增殖外, HBI-2376 还可以通过调控肿瘤免疫微环境中的免疫浸润细胞活性如抑制 M2 型巨噬细胞的浸润而抑制肿瘤生长。与 SHP099 和 RMC-4550 相比, HBI-2376 无论是单药还是与 PD-1 联用的抗肿瘤增殖效果均更佳。鉴于此, HBI-2376 已经获得美国食品药品监督管理局批准开展针对非小细胞肺癌或结直肠癌患者的临床研究^[23]。

2.1.9 ICP-189 ICP-189 是一种由 InnoCare Pharma 自主研发的高选择性口服 SHP2 变构抑制剂,旨在通过单药疗法或联合疗法为肺癌、头颈癌及消化道肿瘤等实体瘤患者提供新的临床治疗方案。ICP-189 能够特异性地与 SHP2 的闭合构象结合,抑制多条 RTK 介导信号通路的异常激活,从而抑制肿瘤细胞的生长^[24]。临床研究表明 ICP-189 在各种异种移植模型中表现出显著的抗肿瘤作用。除此之外, ICP-189 还可以通过抑制 SHP2 恢复 Th1 免疫功能,活化 T 细胞,进而调节肿

瘤免疫微环境^[24]。

2.1.10 Trichomide A Trichomide A 目前已被鉴定为具有高度选择性的 SHP2 激活剂^[18]。Trichomide A 可以有效抑制活化 T 细胞的增殖和促炎细胞因子的产生。在 Con A 激活的 T 细胞中, trichomide A 可通过诱导 SHP2 的酪氨酸磷酸化, 抑制下游 AKT 和 STAT3 信号传导, 以 SHP2 依赖的方式对活化的 T 细胞发挥免疫抑制效应^[27]。Trichomide A 可以用于改善苦基氯 (picryl chloride, PCI) 诱导的小鼠接触性皮炎, 而利用 PPHS1 或在 T 细胞中条件性敲除 SHP2 则可显著逆转 trichomide A 的这种作用, 暗示了 trichomide A 在治疗免疫相关皮肤病方面的应用潜力^[27]。

2.1.11 Fusaruside Fusaruside 是一种天然脑苷脂化合物, 可以激活 SHP2 的磷酸酶非依赖性活性, 并以剂量依赖性和时间依赖性的方式选择性地抑制 STAT1 的磷酸化^[80,81]。磷酸化的 SHP2 与胞浆中非磷酸化的 STAT1 选择性结合可阻止其向 IFN- γ R 募集, 进而抑制 STAT1/T-bet 信号的传导^[81]。在三硝基苯磺酸 (trinitrobenzene-sulfonic acid, TNBS) 诱导的小鼠结肠炎模型中, fusaruside 可以抑制肠系膜淋巴结及肠组织中 CD4⁺ T 细胞 STAT1 的活化, 阻断肠组织中 T-bet 的表达及血清中 Th1 因子 IFN- γ 的分泌。以上研究为 fusaruside 改善 Th1 型肠道炎症提供了理论依据^[18,81]。此外, fusaruside 可以通过下调肝脏中的 STAT1 活化和 T-bet 表达, 以及上调 STAT3 活化和 B 细胞淋巴瘤-X_L (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-X_L) 表达的新型调节机制, 重建 STAT1 和 STAT3 信号转导的平衡, 抑制 T 细胞介导的肝损伤能力, 表明了 fusaruside 在治疗 T 细胞介导的人类肝脏疾病中的应用前景^[28]。

2.2 SHP2 调节剂联合用药的抗肿瘤免疫调控

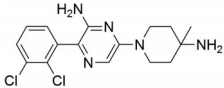
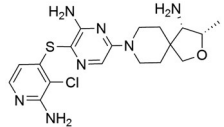
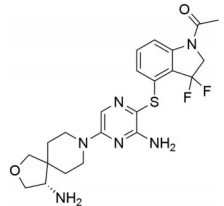
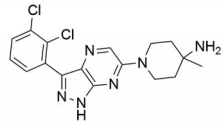
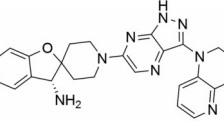
基于 SHP2 在肿瘤靶向与免疫调控中的双重功能, SHP2 调节剂与其他上下游信号通路抑制剂的联用可发挥协同肿瘤免疫调控功能, 克服获得性耐药, 进一步提高药物疗效^[17,21]。截止目前, 诺华、加科思、基因泰克等企业均已积极开展了 SHP2 变构抑制剂与 PD-1/PD-L1 阻断剂联合用药的临床治疗研究。此外, SHP2 抑制剂与其他激酶靶向药物的联合也为肿瘤免疫治疗带来了新的曙光^[82,83]。

2.2.1 SHP2 抑制剂与免疫检查点阻断剂的联用 在 PD-1/PD-L1 信号通路的调控中, SHP2 抑制剂一方面可以阻断 PD-1 对 SHP2 的招募, 促进 T 细胞受体下游信号的传导, 另一方面可以使 CD28 介导的 PI3K 激活, 从而传递共刺激信号, 恢复 T 细胞的功能^[11,84]。此外, SHP2 抑制剂可以改善 ZAP70 与分化决定簇 3 ζ 链 (cluster of differentiation 3 zeta, CD3 ζ) 上免疫受体酪氨

酸激活基序的结合, 促进下游信号传导, 有利于 TCR 介导的 IL-2 合成, 从而促进 T 细胞的增殖^[10]。鉴于 PD-1 阻断剂专门针对耗竭性 T 细胞, 并对各种靶向治疗表现出耐受性, 因此 SHP2 与 PD-1 抑制剂联用在恢复 T 细胞免疫应答中至关重要。SHP2 抑制剂与 PD-1 阻断剂联合用药可以恢复 Th1 免疫, 激活 T 细胞, 从而逆转肿瘤微环境中的免疫抑制, 发挥抗肿瘤作用^[47]。除 SHP099 外, 目前已有包括 TNO155、RMC-4630、ERAS-601、JAB-3068、JAB-3312、BBP398、GDC-1971 和 BR790 在内的 8 种 SHP2 变构抑制剂联合 PD-1/PD-L1 抗体的临床研究正在进行中 (表 2)^[25,62,76]。

在小鼠 MC-38 和 CT-26 结肠癌异种移植瘤模型中, SHP099 单药治疗时可增强抗肿瘤免疫, CD8⁺IFN- γ ⁺ T 细胞比例升高, 细胞毒性 T 细胞相关基因上调, 从而降低了肿瘤负荷; 与之相比, SHP099 联合 PD-1 阻断剂 RMP1-14 可协同激活 T 细胞, 诱导肿瘤细胞凋亡, 并使细胞毒性 T 细胞产生的细胞因子急剧增加, 能更好地控制肿瘤生长。因此, 二者的联合治疗在调节肿瘤生长方面表现出比单药更强的治疗效果, 将是一种潜在的强有力的癌症治疗策略^[62]。TNO155 与 PD-1 抗体联合也呈现出较好的抗肿瘤活性。在 MC-38 和 CT-26 同源结肠肿瘤模型中, PD-1 阻断剂 α -PD-1 对 M2 型肿瘤相关巨噬细胞没有抑制作用, 但 TNO155 联合 PD-1 抗体可显著抑制肿瘤相关巨噬细胞。然而 TNO155 与 PD-1 抗体联合用药对 M2 巨噬细胞减少的协同作用机制尚不清楚, 仍需要进一步探索^[76]。2019 年 6 月 27 日, 一项 Ib 期、多中心、剂量递增/剂量扩增型临床研究在成年晚期实体瘤患者中开展, 用于表征 TNO155 联合 PD-1 抗体司帕他利单抗 (spartalizumab) 的安全性、耐受性、药物代谢动力学、药物效应动力学和初步疗效, 并确定联合用药的最大耐受剂量和/或推荐方案 (NCT04000529)^[85]。2020 年 6 月 5 日, 一项 RMC-4630 与帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 联合用药的 I 期多中心临床研究正式启动, 旨在评估二者联用在实体瘤患者中的安全性、联合用药的最大耐受剂量和临床 II 期推荐剂量 (NCT04418661)^[86]。2020 年 12 月 17 日, 一项 I/Ib 期、多中心、剂量递增/剂量扩增型临床研究启动, 评估 ERAS-601 单药治疗和联合帕博利珠单抗在晚期或转移性实体瘤患者中的最大耐受剂量和/或推荐剂量 (NCT04670679)^[25]。JAB-3068 也可与 PD-1/PD-L1 抗体联用治疗对 PD-1/PD-L1 抗体无应答的肿瘤^[21]。2021 年 1 月 22 日, 一项多中心、剂量递增/剂量扩增型的临床 Ib/IIa 期研究启动, 评估 JAB-3068 联合 PD-1 阻断剂特瑞普利单抗 (toripalimab) 在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药物代谢动力学和抗肿瘤活

Table 2 Combination therapy of SHP2 inhibitors with PD-1/PD-L1 blockades

Drug name	Chemical structure	Corporation	PD-1/PD-L1 antibody	Indication	Clinical status
SHP099		Novartis	RMP1-14	Colon cancer	Preclinical
TNO155		Novartis	Spartalizumab	Non-small cell lung carcinoma, head and neck squamous cell carcinoma, esophageal squamous cell carcinoma, gastrointestinal stromal tumors, colorectal cancer	Phase I
RMC-4630	/	Revolution Medicine	Pembrolizumab	Metastatic lung cancer	Phase I/II
ERAS-601	/	Erasca	Pembrolizumab	HPV negative advanced or metastatic head and neck squamous cell carcinoma or non-small cell lung cancer	Phase I
JAB-3068		Jacobio	Toripalimab	Esophageal squamous cell carcinoma, non-small cell lung cancer, head and neck squamous cell carcinoma	Phase I/II
JAB-3312	/	Jacobio	Pembrolizumab	Non-small cell lung cancer	Phase I/II
BBP398		Navire Pharma	Nivolumab	Advanced non-small cell lung cancer with a KRAS mutation	Phase I
GDC-1971		Genentech	Atezolizumab	Non-small cell lung cancer, head and neck squamous cell carcinoma, melanoma	Phase I
BR790	/	Gopherwood Biotech	Tislelizumab	Non-small cell lung cancer, head and neck squamous cell carcinoma, esophageal squamous cell carcinoma	Phase I/II

性, 并确定临床II期推荐剂量 (NCT04721223)^[87]。同时, 一项评估 JAB-3312 联合 PD-1 抗体帕博利珠单抗的 I/IIa 期临床试验也于 2021 年启动 (NCT04720976)。此外, BBP398 与 PD-1 抗体联用也为携带 KRAS 突变的肿瘤患者提供了治疗希望, 但具体作用机制还有待进一步探索^[79]。2022 年 5 月 16 日, 一项关于 BBP398 与 PD-1 抗体纳武单抗 (nivolumab) 联合治疗的临床 I 期研究启动, 评估两者联用对标准方案治疗失败的携带 KRAS 突变的非小细胞肺癌晚期患者的安全性、耐受性、临床 II 期推荐剂量和抗肿瘤活性 (NCT05375084)^[88]。2022 年 8 月 4 日, 一项旨在评估 GDC-1971 联合 PD-L1 抗体阿特珠单抗 (atezolizumab) 治疗局部晚期或转移性实体瘤患者的安全性、药代动力学和抗肿瘤活性的 Ib 期临床研究正式启动 (NCT05487235)^[25]。2022 年 8 月 18 日, 一项 I/IIa 期、多中心的临床研究在晚期实体瘤患者中进行, 用于评估 SHP2 抑制剂 BR790 联合 PD-1 抑制剂替雷利珠 (tislelizumab) 的安全性、耐受性、药物代谢动力学、药物效应动力学和初步抗肿瘤活

性 (NCT05505877)。

SHP2 抑制剂与免疫检查点阻断剂 PD-1/PD-L1 联用是癌症治疗漫漫长征路上的一种极具前景的策略, 肿瘤靶向治疗与免疫治疗的双重结合将为肿瘤患者带来曙光。然而, SHP2 抑制剂与其他免疫检查点阻断剂如 T 细胞激活抑制物免疫球蛋白可变区结构域 (V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation, VISTA)、CTLA-4、CSF-1R、淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白黏液素 3 (T cells immunoglobulin mucin-3, TIM-3)、TIGHT、SIRP α 、BTLA、白细胞免疫球蛋白样受体 (the leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B, LILRB) 和 Siglec-7 等的联用研究却鲜有报道, SHP2 在其他免疫细胞及免疫检查点中的作用机制也有待深入研究。

2.2.2 SHP2 抑制剂与激酶靶向药物的联用 SHP2 及上下游信号分子的致癌突变可能会阻碍 SHP2 调节剂的疗效, 获得性耐药的出现对精准治疗带来了巨大的

挑战。SHP2 抑制剂与其他激酶靶向药物的联合应用为提高疗效和克服耐药性提供了一种新的治疗策略^[17]。SHP2 抑制剂与激酶靶向药物如 KRAS^{G12C} 抑制剂和细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin-dependent kinase 4 and 6, CDK4/6) 抑制剂的联合治疗可通过阻止 RAS-MAPK 信号通路, 抑制肿瘤细胞的生长和免疫细胞的激活, 逆转肿瘤微环境中的免疫抑制, 进而发挥强大的肿瘤杀伤作用 (表 3)^[82,83]。

Table 3 Combination therapy of SHP2 inhibitors with kinase targeted agents

Drug name	Corporation	Kinase targeted agent	Indication	Clinical status
SHP099	Novartis	ARS1620	KRAS ^{G12C} -mutant PDAC and NSCLC	Preclinical
RMC-4550	Revolution Medicine	Abemaciclib	Breast cancer	Preclinical

在异种移植 KRAS^{G12C} 突变型胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 和非小细胞肺癌模型中, SHP099 和 KRAS^{G12C} 抑制剂 ARS1620 联用可致免疫微环境中肿瘤部位特异性的变化, 减少髓样抑制细胞 (myeloid suppressor cells, MSCs), 增加 CD8⁺ T 细胞, 提高肿瘤对 PD-1 阻断剂的敏感性。而且当二者与 PD-1 阻断剂联合使用时, 可以进一步改善 KRAS^{G12C} 肿瘤的治疗效果^[82]。因此, 由 SHP2、KRAS^{G12C} 和 PD-1 抑制剂组成的三联疗法为非小细胞肺癌的治疗提供了潜在的治疗策略。此外, RMC-4550 作为单药使用时可激活 T 细胞并消耗 M2 型巨噬细胞, 产生适度的肿瘤抑制作用。但当其与 CDK4/6 抑制剂阿贝西利 (abemaciclib) 联合治疗时能够增强抗肿瘤免疫, 且在小鼠乳腺癌模型中表现出良好的耐受性, 发挥协同治疗效果^[83]。然而, SHP2 抑制剂与 EGFR 抑制剂、BRAF 抑制剂、MEK 抑制剂、ERK 抑制剂等其他激酶靶向药物联合应用是否可以调控肿瘤免疫效应仍有待进一步研究。

3 结语与展望

SHP2 在肿瘤细胞的发生与发展过程中不仅可以发挥促癌作用, 也可发挥抑癌作用。SHP2 是癌症治疗的潜在靶点, 其调节剂的开发已成为当前肿瘤靶向药物研究的热点^[4,18]。近年来随着肿瘤免疫治疗的不断深入, SHP2 调节剂在肿瘤免疫领域的应用也开启了一个全新的篇章。SHP2 可参与调控多个免疫检查点信号通路并介导免疫逃逸的发生, 因此开发 SHP2 调节剂对于增强肿瘤免疫应答尤为重要。SHP2 调节剂不仅可以通过单药治疗调节肿瘤微环境而发挥抗肿瘤免

疫作用, 而且还可与免疫检查点阻断剂或激酶靶向药物联用改善免疫微环境, 协同发挥抗肿瘤效果^[62,82,83]。迄今为止, 靶向 SHP2 的正构抑制剂、变构抑制剂和激活剂在肿瘤免疫领域的应用均有报道, 其中靶向 SHP2 独特变构调控机制的变构抑制剂在肿瘤免疫调控中发挥着显著的优势^[17]。值得一提的是, SHP2 变构抑制剂的单用及其与免疫检查点阻断剂联用的临床试验备受关注^[16]。然而, SHP2 调节剂在肿瘤免疫调控中的研究仍存在许多亟待解决的问题。由于 SHP2 磷酸酶活性位点的高度保守性和极性带电环境, 靶向磷酸酶催化结构域的正构抑制剂存在选择性低、透膜性差和口服生物利用度低等不足, 限制了 SHP2 正构抑制剂的临床应用; 变构抑制剂由于其固有的非特异性和可能的脱靶效应, 使得开发更有效和特异性的抑制剂迫在眉睫, 此外鉴于突变可能破坏 SHP2 结构域的完整性, 进而导致抑制剂的耐药性, 因此 SHP2 变构抑制剂与上下游以及旁路信号分子抑制剂联用可能是一条新途径; 值得一提的是, SHP2 激活剂是把双刃剑, 其可用于治疗 SHP2 失活相关的疾病, 然而过度激活 SHP2 也可能具有潜在的致癌风险, 因此 SHP2 的激活状态应该被精确调节^[18,89]。除了 PD-1/PD-L1 外, SHP2 变构抑制剂与其他免疫检查点阻断剂如 VISTA、CTLA-4、CSF-1R、LAG-3、TIM-3、TIGIT、SIRP α 、BTLA、LILRB 和 Siglec-7 的联用机制仍有待进一步深入研究^[16]。针对 SHP2 正构抑制剂以及激活剂的联合治疗鲜有报道。此外, SHP2 抑制剂与激酶靶向药物联用调控肿瘤免疫的分子机制仍需继续研究, 为二者联用的临床应用奠定基础^[82,83]。综上所述, 靶向 SHP2 是一种有前景的肿瘤免疫治疗方法, 其不仅可以通过靶向 RAS、PI3K 等信号通路抑制肿瘤生长, 还能增强抗肿瘤免疫功能, 从而达到靶向治疗与免疫治疗相结合的双重功效^[62,69]。此外, SHP2 调节剂与免疫检查点阻断剂联用是一种有潜力的肿瘤免疫治疗策略, 有望为不同癌症患者提供有效的肿瘤治疗方案^[19]。

作者贡献: 杨欣语、尚佳文和于海云负责初稿撰写、插图和表格绘制; 宋宜辉和余斌负责文章构思布局、论文指导和修改。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Bononi A, Agnoletto C, De Marchi E, et al. Protein kinases and phosphatases in the control of cell fate [J]. *Enzyme Res*, 2011, 2011: 329098.
- [2] Chan RJ, Feng GS. PTPN11 is the first identified proto-oncogene that encodes a tyrosine phosphatase [J]. *Blood*, 2007, 109:

- 862-867.
- [3] Tang K, Zhao M, Wu YH, et al. Structure-based design, synthesis and biological evaluation of aminopyrazines as highly potent, selective, and cellularly active allosteric SHP2 inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 230: 114106.
- [4] Song Y, Zhao M, Zhang H, et al. Double-edged roles of protein tyrosine phosphatase SHP2 in cancer and its inhibitors in clinical trials [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 230: 107966.
- [5] Song Y, Zhao M, Wu Y, et al. A multifunctional cross-validation high-throughput screening protocol enabling the discovery of new SHP2 inhibitors [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 750-762.
- [6] Asmamaw MD, Shi XJ, Zhang LR, et al. A comprehensive review of SHP2 and its role in cancer [J]. *Cell Oncol*, 2022, 45: 729-753.
- [7] Lee KM, Chuang E, Griffin M, et al. Molecular basis of T cell inactivation by CTLA-4 [J]. *Science*, 1998, 82: 2263-2266.
- [8] Gavrieli M, Watanabe N, Loftin SK, et al. Characterization of phosphotyrosine binding motifs in the cytoplasmic domain of B and T lymphocyte attenuator required for association with protein tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312: 1236-1243.
- [9] Liu S, Zhang H, Li M, et al. Recruitment of Grb2 and SHIP1 by the ITT-like motif of TIGIT suppresses granule polarization and cytotoxicity of NK cells [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20: 456-464.
- [10] Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM, et al. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta [J]. *FEBS Lett*, 2004, 574: 37-41.
- [11] Hui E, Cheung J, Zhu J, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition [J]. *Science*, 2017, 355: 1428-1433.
- [12] Ramesh A, Kumar S, Nandi D, et al. CSF1R- and SHP2-inhibitor-loaded nanoparticles enhance cytotoxic activity and phagocytosis in tumor-associated macrophages [J]. *Adv Mater*, 2019, 31: 1904364.
- [13] Bian Z, Shi L, Guo YL, et al. Cd47-Sirp α interaction and IL-10 constrain inflammation-induced macrophage phagocytosis of healthy self-cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: E5434-E5443.
- [14] Yin SS, Gao FH. Molecular mechanism of tumor cell immune escape mediated by CD24/Siglec-10 [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1324.
- [15] Xiao P, Zhang H, Zhang Y, et al. Phosphatase SHP2 exacerbates intestinal inflammation by disrupting macrophage responsiveness to interleukin-10 [J]. *J Exp Med*, 2019, 216: 337-349.
- [16] Liu Q, Qu J, Zhao M, et al. Targeting SHP2 as a promising strategy for cancer immunotherapy [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104595.
- [17] Song Y, Yang X, Wang S, et al. Crystallographic landscape of SHP2 provides molecular insights for SHP2 targeted drug discovery [J]. *Med Res Rev*, 2022, 42: 1781-1821.
- [18] Song Y, Wang S, Zhao M, et al. Strategies targeting protein tyrosine phosphatase SHP2 for cancer therapy [J]. *J Med Chem*, 2022, 65: 3066-3079.
- [19] Wang Y, Mohseni M, Grauel A, et al. SHP2 blockade enhances anti-tumor immunity *via* tumor cell intrinsic and extrinsic mechanisms [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 1399.
- [20] Chen AYC, Haura E, Pacheco J, et al. Abstract LB050: Modulation of innate and adaptive immunity in blood and tumor of patients receiving the SHP2 inhibitor RMC-4630 [J]. *Cancer Res*, 2021, 81: LB050.
- [21] Liu M, Gao S, Elhassan RM, et al. Strategies to overcome drug resistance using SHP2 inhibitors [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 3908-3924.
- [22] Saint-Laurent C, Mazeyrie L, Tajan M, et al. The tyrosine phosphatase SHP2: a new target for insulin resistance? [J]. *Biomedicines*, 2022, 10: 2139.
- [23] Shojaei F, Shojaei F, Ricono JM, et al. HBI-2376, HUYABIO clinical stage SHP2 inhibitor, possess robust *in vitro* potency and *in vivo* efficacy in several preclinical tumor models carrying KrasG12C or EGFR mutations [J]. *Cancer Res*, 2022, 82: 1041.
- [24] Liang R, Gao Y, Yang F, et al. Preclinical development of SHP2 allosteric inhibitor ICP-189 [J]. *Cancer Res*, 2023, 83: 4012.
- [25] Cherri S, Melocchi L, Gandolfi L, et al. Integrated decision-making in the treatment of colon-rectal cancer: the case of Kras-mutated tumors [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13: 395.
- [26] Zhang H, Yang X, Song Y, et al. Combining EGFR inhibitors with SHP2 or LSD1 inhibitors to overcome multidrug resistance in cancer [J]. *Future Med Chem*, 2022, 14: 527-529.
- [27] Wang X, Zhang A, Gao J, et al. Trichomide A, a natural cyclodepsipeptide, exerts immunosuppressive activity against activated T lymphocytes by upregulating SHP2 activation to overcome contact dermatitis [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134: 2737-2746.
- [28] Wu XX, Sun Y, Guo WJ, et al. Rebuilding the balance of STAT1 and STAT3 signalings by fusaruside, a cerebroside compound, for the treatment of T-cell-mediated fulminant hepatitis in mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84: 1164-1173.
- [29] Yuan X, Bu H, Zhou J, et al. Recent advances of SHP2 inhibitors in cancer therapy: current development and clinical application [J]. *J Med Chem*, 2020, 63: 11368-11396.
- [30] Song, YH, Yang XY, Yu B. KRAS Q61H mutation confers cancer cells with acquired resistance to SHP2 inhibition [J]. *Pharm Front*, 2022, 4: e40-e42.
- [31] Yang XY, Song, YH, Yu B. Targeting the non-catalytic functions of proteins for new drug discovery [J]. *Prog Pharm Sci (药学进展)*, 2022, 46: 4-18.
- [32] Bentires-Alj M, Paez JG, David FS, et al. Activating mutations of the noonan syndrome-associated SHP2/PTPN11 gene in

- human solid tumors and adult acute myelogenous leukemia [J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 8816-8820.
- [33] Tartaglia M, Niemeyer CM, Fragale A, et al. Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia [J]. *Nat Genet*, 2003, 34: 148-150.
- [34] Loh ML, Vattikuti S, Schubert S, et al. Mutations in PTPN11 implicate the SHP-2 phosphatase in leukemogenesis [J]. *Blood*, 2004, 103: 2325-2331.
- [35] Tartaglia M, Martinelli S, Cazzaniga G, et al. Genetic evidence for lineage-related and differentiation stage-related contribution of somatic PTPN11 mutations to leukemogenesis in childhood acute leukemia [J]. *Blood*, 2004, 104: 307-313.
- [36] He F, Gong HY, He DC, et al. Research progress of protein tyrosine phosphatase SHP2 in lung cancer [J]. *Med J West China (西部医学)*, 2020, 32: 1245-1249.
- [37] Yuan Y, Fan Y, Gao Z, et al. SHP2 promotes proliferation of breast cancer cells through regulating cyclin D1 stability *via* the PI3K/AKT/GSK3 β signaling pathway [J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17: 707-725.
- [38] He HY, Zheng J, Li Y, et al. SHP2 and MKP5 in P2Y purinergic receptor-mediated prostate cancer invasion [J]. *Chin J Pathol (中华病理学杂志)*, 2005, 34: 288-292.
- [39] Grossmann KS, Rosário M, Birchmeier C, et al. The tyrosine phosphatase SHP2 in development and cancer [J]. *Adv Cancer Res*, 2010, 106: 53-89.
- [40] Chen ZW, Cheng YS, Zhao CY, et al. Anticancer function of SHP2 in lung adenocarcinoma A549 cells and relateomolecular mechanisms [J]. *Chin J Pathophysiol (中国病理生理杂志)*, 2016, 32: 1589-1593.
- [41] Chen WS, Liang Y, Zong M, et al. Single-cell transcriptomics reveals opposing roles of SHP2 in Myc-driven liver tumor cells and microenvironment [J]. *Cell Rep*, 2021, 37: 109974.
- [42] Marasco M, Berteotti A, Weyershaeuser J, et al. Molecular mechanism of SHP2 activation by PD-1 stimulation [J]. *Sci Adv*, 2020, 6: eaay4458.
- [43] Kuang ZA, Dong JW, Sun CC, et al. Salvianolic acid B exerts its anti-tumor immunity by targeting USP2 and reducing the PD-L1 level [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2023, 58: 954-962.
- [44] Kerr DL, Haderk F, Bivona TG. Allosteric SHP2 inhibitors in cancer: targeting the intersection of RAS, resistance, and the immune microenvironment [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2021, 62: 1-12.
- [45] Strazza M, Adam K, Lerrer S, et al. SHP2 targets ITK downstream of PD-1 to inhibit T cell function [J]. *Inflammation*, 2021, 44: 1529-1539.
- [46] Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction [J]. *Immunol Rev*, 2009, 229: 12-26.
- [47] Li J, Jie HB, Lei Y, et al. PD-1/SHP-2 inhibits Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2015, 75: 508-518.
- [48] Achkova D, Maher J. Role of the colony-stimulating factor (CSF)/CSF-1 receptor axis in cancer [J]. *Biochem Soc Trans*, 2016, 44: 333-341.
- [49] Qiu Y, Chen T, Hu R, et al. Next frontier in tumor immunotherapy: macrophage-mediated immune evasion [J]. *Biomark Res*, 2021, 9: 72.
- [50] Feng JL, Yang K, Hu JR, et al. Recent progress of nanoparticle-enabled modulation of macrophages for cancer immunotherapy [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2022, 57: 2654-2661.
- [51] Zhu Y, Knolhoff BL, Meyer MA, et al. CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models [J]. *Cancer Res*, 2014, 74: 5057-5069.
- [52] Xiao P, Guo Y, Zhang H, et al. Myeloid-restricted ablation of SHP2 restrains melanoma growth by amplifying the reciprocal promotion of CXCL9 and IFN- γ production in tumor microenvironment [J]. *Oncogene*, 2018, 37: 5088-5100.
- [53] Friederichs K, Schmitz J, Weissenbach M, et al. Interleukin-6-induced proliferation of pre-B cells mediated by receptor complexes lacking the SHP2/SOCS3 recruitment sites revisited [J]. *Eur J Biochem*, 2001, 268: 6401-6407.
- [54] Okazaki T, Maeda A, Nishimura H, et al. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting Src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 13866-13871.
- [55] Hobeika E, Nielsen PJ, Medgyesi D. Signaling mechanisms regulating B-lymphocyte activation and tolerance [J]. *J Mol Med*, 2015, 93: 143-158.
- [56] Dizaji Asl K, Velaei K, Rafat A, et al. The role of KIR positive NK cells in diseases and its importance in clinical intervention [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107361.
- [57] Yusa S, Campbell KS. Src homology region 2-containing protein tyrosine phosphatase-2 (SHP-2) can play a direct role in the inhibitory function of killer cell Ig-like receptors in human NK cells [J]. *J Immunol*, 2003, 170: 4539-4547.
- [58] Niogret C, Miah SMS, Rota G, et al. SHP-2 is critical for ERK and metabolic engagement downstream of IL-15 receptor in NK cells [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 1444.
- [59] Xu Y, Zhang Y, Yang Y, et al. Tyrosine phosphatase SHP2 regulates p115RhoGEF/Rho-dependent dendritic cell migration [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 755-757.
- [60] Song Z, Wang M, Ge Y, et al. Tyrosine phosphatase SHP2 inhibitors in tumor-targeted therapies [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 13-29.
- [61] Zhao L, Xia J, Li T, et al. Shp2 deficiency impairs the inflammatory response against haemophilus influenzae by regulating macrophage polarization [J]. *J Infect Dis*, 2016, 214: 625-633.

- [62] Zhao M, Guo W, Wu Y, et al. SHP2 inhibition triggers anti-tumor immunity and synergizes with PD-1 blockade [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9: 304-315.
- [63] Hellmuth K, Grosskopf S, Lum CT, et al. Specific inhibitors of the protein tyrosine phosphatase Shp2 identified by high-throughput docking [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 7275-7280.
- [64] Xia LX, Hua W, Jin Y, et al. Eosinophil differentiation in the bone marrow is promoted by protein tyrosine phosphatase SHP2 [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2175.
- [65] Li FF, Shen J, Shen HJ, et al. Shp2 plays an important role in acute cigarette smoke-mediated lung inflammation [J]. *J Immunol*, 2012, 189: 3159-3167.
- [66] Jiang J, Wang F, Huang W, et al. Mobile mechanical signal generator for macrophage polarization [J]. *Exploration*, 2023, 3: 20220147.
- [67] Liu Y, Yang X, Wang Y, et al. Targeting SHP2 as a therapeutic strategy for inflammatory diseases [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 214: 113264.
- [68] Tang K, Jia YN, Yu B, et al. Medicinal chemistry strategies for the development of protein tyrosine phosphatase SHP2 inhibitors and PROTAC degraders [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 204: 112657.
- [69] Chen YN, LaMarche MJ, Chan HM, et al. Allosteric inhibition of SHP2 phosphatase inhibits cancers driven by receptor tyrosine kinases [J]. *Nature*, 2016, 535: 148-152.
- [70] Dardaei L, Wang HQ, Singh M, et al. SHP2 inhibition restores sensitivity in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer resistant to ALK inhibitors [J]. *Nat Med*, 2018, 24: 512-517.
- [71] Pandey R, Ramdas B, Wan C, et al. SHP2 inhibition reduces leukemogenesis in models of combined genetic and epigenetic mutations [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129: 5468-5473.
- [72] Chou YT, Bivona TG. Inhibition of SHP2 as an approach to block RAS-driven cancers [J]. *Adv Cancer Res*, 2022, 153: 205-236.
- [73] Nichols RJ, Haderk F, Stahlhut C, et al. RAS nucleotide cycling underlies the SHP2 phosphatase dependence of mutant BRAF-, NF1- and RAS-driven cancers [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 1064-1073.
- [74] Quintana E, Schulze CJ, Choy TJ, et al. Allosteric inhibition of SHP2 suppresses CSF1R signaling and selectively reduces viability of M2 tumor associated macrophages contributing to anti-tumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2019, 79: 5019.
- [75] Koczywas M, Haura E, Janne PA, et al. Abstract LB001: anti-tumor activity and tolerability of the SHP2 inhibitor RMC-4630 as a single agent in patients with RAS-addicted solid cancers [J]. *Cancer Res*, 2021, 81: LB001.
- [76] Liu C, Lu H, Wang H, et al. Combinations with allosteric SHP2 inhibitor TNO155 to block receptor tyrosine kinase signaling combinations with SHP2 inhibitor to block RTK signaling [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 342-354.
- [77] Wang P, Zheng Q, Kang D, et al. Investigation of KRAS G12C inhibitor JAB-21822 as a single agent and in combination with SHP2 inhibitor JAB-3312 in preclinical cancer models [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1441.
- [78] Stice JP, Donovan S, Sun Y, et al. Abstract P207: BBP-398, a potent, small molecule inhibitor of SHP2, enhances the response of established NSCLC xenografts to KRASG12C and mutEGFR inhibitors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20: P207.
- [79] Krishnan T, Roberts-Thomson R, Broadbridge V, et al. Targeting mutated KRAS genes to treat solid tumours [J]. *Mol Diagn Ther*, 2022, 26: 39-49.
- [80] Shu RG, Wang FW, Yang YM, et al. Antibacterial and xanthine oxidase inhibitory cerebrosides from *Fusarium* sp. IFB-121, an endophytic fungus in *Quercus variabilis* [J]. *Lipids*, 2004, 39: 667-673.
- [81] Wu X, Guo W, Wu L, et al. Selective sequestration of STAT1 in the cytoplasm *via* phosphorylated SHP-2 ameliorates murine experimental colitis [J]. *J Immunol*, 2012, 189: 3497-3507.
- [82] Fedele C, Li S, Teng KW, et al. SHP2 inhibition diminishes KRASG12C cycling and promotes tumor microenvironment remodeling [J]. *J Exp Med*, 2021, 218: e20201414.
- [83] Shifrin NT, Lee GJ, Omaque N, et al. Dual inhibition of SHP2 and CDK4/6 leads to immunological memory and immune-mediated anti-tumor activity in a mouse syngeneic model of breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2020, 80: 2837.
- [84] Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2 [J]. *J Exp Med*, 2012, 209: 1201-1217.
- [85] Wu J, Zhang H, Zhao G, et al. Allosteric inhibitors of SHP2: an updated patent review (2015-2020) [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28: 3825-3842.
- [86] Xie M, Xu X, Fan Y. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: an emerging promisingly treatable subgroup [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 672612.
- [87] Ooki A, Osumi H, Chin K, et al. Potent molecular-targeted therapies for advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2023, 15: 17588359221138377.
- [88] Lam W, Hu R, Liu SH, et al. YIV-906 enhances nuclear factor of activated T-cells (NFAT) activity of T cells and promotes immune checkpoint blockade antibody action and CAR T-cell activity [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 1095186.
- [89] Elhassan RM, Hou X, Fang H. Recent advances in the development of allosteric protein tyrosine phosphatase inhibitors for drug discovery [J]. *Med Res Rev*, 2022, 42: 1064-1110.